

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-19363

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 D 233/72  
233/74  
403/06  
// A 61 K 31/415

識別記号

2 0 9  
A B A  
A B E  
A B F  
A C B  
A C D

庁内整理番号

7624-4C  
7624-4C  
6742-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)1月23日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 イミダゾリジン誘導体

⑯ 特 願 昭63-169900

⑰ 出 願 昭63(1988)7月6日

⑱ 発 明 者	逸 見 恵 次	茨城県つくば市梅園2-17-1
⑱ 発 明 者	嶋 一 郎	茨城県つくば市梅園2-15-2
⑱ 発 明 者	深 見 直 喜	茨城県つくば市東光台3-17-1
⑱ 発 明 者	橋 本 眞 志	茨城県つくば市竹園2-11-6
⑲ 出 願 人	藤沢薬品工業株式会社	大阪府大阪市東区道修町4丁目3番地
⑳ 代 理 人	弁理士 青 木 高	

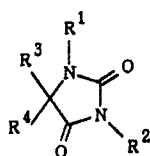
明 細 書

1. 発明の名称

イミダゾリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

式:



[ 式中、R<sup>1</sup> は水素、または適当な置換基を有していてもよい(低級)アルキル基;

R<sup>2</sup> は低級アルキル基、低級アルキルチオ(低級)アルキル基またはトリ(低級)アルコキシアール基;

R<sup>3</sup> はベンジル基および

R<sup>4</sup> は低級アルキル基またはアル(低級)アルキル基を意味するか; または

R<sup>3</sup> は水素、フェニル(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基、

ナフテル(低級)アルキル基、アリール基、ジフェニル(低級)アルキル基、低級アルキル基を有するインドリル(低級)アルキル基、またはオキソ基および低級アルキル基を有するジヒドロインドリル(低級)アルキル基および

R<sup>4</sup> は水素または低級アルキル基を意味する。ただし R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が水素を意味する場合には R<sup>1</sup> は適当な置換基を有していてもよい(低級)アルキル基を意味する]

で示されるイミダゾリジン誘導体およびその塩。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

この発明は新規PAF(血小板活性化因子)拮抗薬であるイミダゾリジン化合物(I)およびその塩に関する。

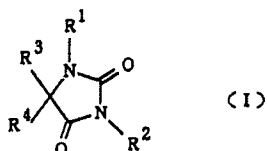
さらに詳細には、この発明はイミダゾリジン誘導体(I)またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物、および新規イミダゾリジン誘導体(I)およびその塩、ならびにその製造法に関する。

従来の技術および発明が解決しようとする問題点

従来から、PAF拮抗剤としては種々の化合物が知られているが、この発明はさらに優れたPAF拮抗剤の開発を企図してなされたものである。

発明の構成及び効果

この発明のイミダゾリジン誘導体は下記の一般式(I)で示すことができる。

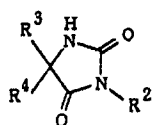


[式中、 $R^1$  は水素、または適当な置換基を有していてもよい(低級)アルキル基；

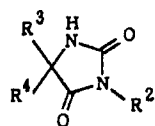
$R^2$  は低級アルキル基、低級アルキルチオ(低級)アルキル基またはトリ(低級)アルコシアリール基；

$R^3$  はベンジル基および

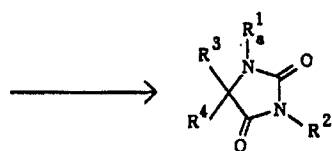
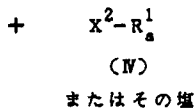
$R^4$  は低級アルキル基またはアル(低級)アルキ



またはその塩

製造法 2

またはその塩



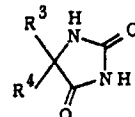
またはその塩

ル基を意味するか；または

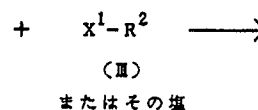
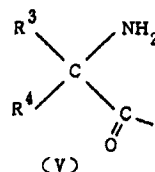
$R^3$  は水素、フェニル( $C_2-C_6$ )アルキル基、ナフチル(低級)アルキル基、アリール基、ジフェニル(低級)アルキル基、低級アルキル基を有するインドリル(低級)アルキル基、またはオキソ基および低級アルキル基を有するジヒドロインドリル(低級)アルキル基および

$R^4$  は水素または低級アルキル基を意味する。ただし  $R^3$  および  $R^4$  が水素を意味する場合には  $R^1$  は適当な置換基を有していてもよい(低級)アルキル基を意味する]

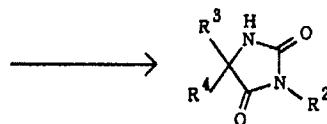
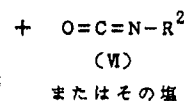
イミダゾリジン誘導体(I)およびその塩は新規化合物であり、下記の製造法で製造することができる。

製造法 1

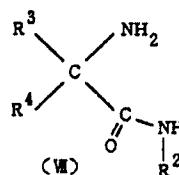
またはその塩

製造法 3

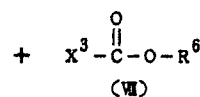
またはその塩

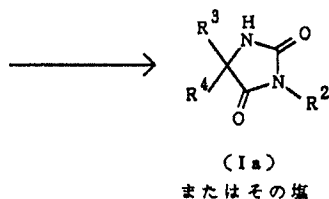


またはその塩

製造法 4

またはその塩





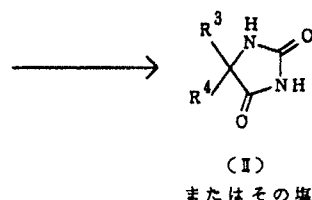
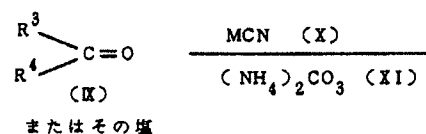
[ 式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  はそれぞれ前と同じ意味、 $\text{X}^1$ はハロゲン、 $\text{X}^2$ はハロゲン、 $\text{R}^1$ は適当な置換基を有していてもよい(低級)

アルキル基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ はエステル化されたカル

ボキシ基、 $\text{X}^3$ はハロゲン、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^6$ はエステル化されたカルボキシ基をそれぞれ意味する]

また、原料化合物(II)は下記製造法で製造することができる。

## 製造法A



[ 式中、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ はそれぞれ前と同じ意味、 $\text{M}$ はアルカリ金属を意味する]

この明細書の以上および以下の記載における種々の定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

目的化合物(I)の好適な塩としては慣用の無毒

性塩であり、たとえばアルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩)、アンモニウム塩などの無機塩基との塩；たとえば有機アミン塩(たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 $\text{N}, \text{N}'$ -ジベンジルエチレンジアミン塩など)などの有機塩基との塩；無機酸付加塩(たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など)；有機カルボン酸あるいはスルホン酸付加塩(たとえば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、 $p$ -トルエンスルホン酸塩など)；アミノ酸(たとえばアスパラギン酸、グルタミン酸など)との塩などの塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1～6個を意味するものとする。

好適な「低級アルキル基」、ならびに「低級ア

ルキルチオ(低級)アルキル基」、「アル(低級)アルキル基」、「ナフチル(低級)アルキル基」、「ジフェニル(低級)アルキル基」、「インドリル(低級)アルキル基」および「ジヒドロインドリル(低級)アルキル基」における好適な「低級アルキル基」としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

「フェニル( $\text{C}_2-\text{C}_6$ )アルキル基」における好適な「 $\text{C}_2-\text{C}_6$ アルキル基」としてはエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

「適当な置換基を有していてもよい(低級)アルキル基」における好適な「置換基」としては、例えばフェニル、ナフチル等のアリール基、ヒドロキシ基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル等の低級アルカノイル基、カルボキシ基、下記に示した様な保護されたカルボキシ基等が挙げられる。

好適な「保護されたカルボキシ基」としては、エステル化されたカルボキシ基等が挙げられ、そのエステル化されたカルボキシ基のエステル部分の具体例としては、適当な置換基を有していてもよい例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル、その例として、例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピパロイルオキシメチルエステル、1-アセトキシエチルエステル、1-プロピオニルオキシエチルエステル、2-プロピオニルオキシエチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル等の低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステル、例えば2-メチルエチルエステル等の低級アルカンシルホニル(低級)アルキルエステルまたは例えば2-ヨードエチルエステル、トリクロロメチルエステ

ル、2,2,2-トリクロロエチルエステル等のモノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキルエステル；例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル；例えばエチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル；例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ第三級ブチルベンジルエステル等の適当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキルエステル；例えばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、4-第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステル等の適当な置換基を有していてもよいアリールエステル等のようなものが挙げられる。

好適な「アリール基」、ならびに「トリ(低級)

アルコキシアリール基」および「アル(低級)アルキル基」における好適な「アリール基」としてはフェニル、ナフチル等が挙げられる。

「トリ(低級)アルコキシアリール基」における好適な「低級アルコキシ基」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨ素が挙げられる。

好適な「エステル化されたカルボキシ基」としては、前に例示されたものが挙げられる。

好適な「アルカリ金属」としては、ナトリウム、カリウム等が挙げられる。

次に、目的物の製造法および原料の製造法を説明する。

#### 製造法 1

化合物(I a)またはその塩は、化合物(II)またはその塩を化合物(III)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

この反応は、後記実施例 1 (1)と同じまたは同様の反応条件で行うことができる。

#### 製造法 2

化合物(I b)またはその塩は、化合物(I a)またはその塩を化合物(IV)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

この反応は、後記実施例 2 (1)と同じまたは同様の反応条件で行うことができる。

#### 製造法 3

化合物(I a)またはその塩は、化合物(V)またはその塩を化合物(VI)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

この反応は、後記実施例 5 (1)と同じまたは同様の反応条件で行うことができる。

#### 製造法 4

化合物(I a)またはその塩は、化合物(VII)またはその塩を化合物(VIII)と反応させることにより製造することができる。

この反応は、後記実施例 6 (1)と同じまたは同様の反応条件で行うことができる。

製造法 A

化合物(II)またはその塩は、化合物(IX)またはその塩を化合物(X)および(XI)と反応させることにより製造することができる。

この反応は、後記製造例2(1)と同じまたは同様の方法で行うことができる。

目的化合物(I)および医薬として許容されるその塩はPAFの拮抗薬であり、従って例えば喘息等のアレルギー性症状、血栓症等のようなPAFに起因する疾患の予防薬および治療薬として有用である。

PAFに対する化合物(I)の拮抗作用を示すために下記試験を行った。

試験例(血小板凝集阻止作用)試験法

家兎(日本白色在来種、雄性、2.5~3 kg)の頸動脈に挿入したポリエチレン・カニューレより採血し、血液の $\frac{1}{9}$ の量3.8%クエン酸ナトリウム水溶液と混和する。血液を室温にて、150 gで10分間遠心し、多血小板血漿(PRP)を調整する。次

セル、錠剤、顆粒、粉剤、口内錠、舌下錠、および溶液のような医薬組成物の形として、人を含む哺乳動物に経口投与または非経口投与すればよい。

医薬として許容される担体としては、例えば蔗糖、でん粉、マンニット、ソルビット、乳糖、ぶどう糖、セルロース、タルク、燐酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、蔗糖、でん粉等の結合剤、例えばでん粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、ヒドロキシプロピルでん粉、グリコールでん粉ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、燐酸カルシウム、クエン酸カルシウム等の崩解剤、例えばステアリン酸マグネシウム、エアロジル、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑剤、例えばクエン酸、メントール、グリチルリチンのアンモニウム塩、グリシン、オレンジ粉末等の芳香剤、安

いで1000 gで20分間遠心して乏血小板血漿(PPP)を得る。得られたPPPにより、PRPを希釈して血小板数を50万個/mm<sup>3</sup>にする。PAFにより誘発された血小板凝集はNKKヘマトレーサ(ニ光バイオサイエンス社製)を用いボーンとクロス(Born と Cross) [ジャーナル・オブ・フィジオロジー (Journal of physiology) 168 178~188(1963)]の方法により、透過度の変化について測定した。

試験化合物の活性はIC<sub>50</sub>値(血小板凝集を50%抑制するのに必要な試験化合物濃度)として表示した。なお、反応液中のPAF最終濃度は20nMにした。

試験化合物

(5R)-3-ブチル-5-[(1R)-1-(1-メチルインドール-3-イル)エチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

試験結果

IC<sub>50</sub>: 1.1 μg/ml

医薬として許容される担体と混合した化合物(I)または医薬として許容されるその塩は、カブ

息香酸ナトリウム、酸性亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸等の安定剤、例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁剤、例えば界面活性剤等の分散剤、例えば水のような水性希釈剤、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白灯油等のベースワックスのような医薬用に常用される種々の有機担体物質または無機担体物質が挙げられる。

目的化合物の投与量は疾患の種類、患者の体重および/または年齢のような種々の要因、さらには投与経路の種類によっても変化する。

化合物(I)の投与量は通常1日当り1 mg~1 g、好ましくは1日当り10 mg~500 mgの投与範囲から選択される。

上記1日当りの総投与量は1日当り6~12時間の間隔で患者に分割投与してもよい。

以下製造例および実施例に従ってこの発明を説明する。

製造例 1

N-第三級ブトキシカルボニル- $\alpha$ -フェニルグリシン(12g)および3,4,5-トリメトキシアニリン(8.75g)のアセトニトリル(200ml)中混合物にジシクロヘキシルカルボジイミド(11.8g)を氷冷下に加え、15分間攪拌後沈殿物を濾去する。濾液を減圧下濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸(100ml)に溶解し室温で15分間攪拌する。減圧下にトリフルオロ酢酸を留去し、残渣を水に溶解し、炭酸水素ナトリウムでpH8に調整し酢酸エテルで抽出する。抽出液を減圧下に濃縮してN-( $\alpha$ -フェニルグリシル)-3,4,5-トリメトキシアニリン(10.5g)を得る。

製造例 2

(1) ジベンジル-ケトン(5g)、シアン化カリウム(3.1g)および炭酸アンモニウム(11.4g)をエタノール(50ml)と水(50ml)の混液に加え、60°Cにて8時間攪拌する。濃塩酸(8ml)を滴下した後析出物を濾取し、水洗した後風乾して、5,5-ジベンジルイミダゾリジン-2,4-

乾燥後溶媒を留去し、残渣をヘキサンにて粉末化し、3-ブチル-5-(1-フェニルエテル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(0.17g)を白色粉末として得る。

mp : 128-130°C

IR (ヌジ=ル) : 3275, 1760, 1700  $\text{cm}^{-1}$

実施例 1 (1)と同様にして下記化合物を得る。

(2) 3-ブチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

(3) 3-ブチル-5-エテル-5-ベンジルイミダゾリジン-2,4-ジオン

mp : 82-83°C

IR (ヌジ=ル) : 3250, 1760, 1695  $\text{cm}^{-1}$

(4) 3-(2-メチルチオエテル)-5-(1-ナフチルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

mp : 153-155°C

IR (ヌジ=ル) : 3225, 1770, 1720  $\text{cm}^{-1}$

(5) 3-ブチル-5-(1-ナフチルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

mp : 118-120°C

ジオン(6.12g)を白色粉末として得る。

IR (ヌジ=ル) : 3300, 3200, 1755, 1720,

1700  $\text{cm}^{-1}$

製造例 2 (1)と同様にして下記化合物を得る。

(2) 5-(1-フェニルエテル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (ヌジ=ル) : 3280, 3150, 1760, 1700  $\text{cm}^{-1}$

(3) 5-ベンズヒドリル-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (ヌジ=ル) : 3350, 1770, 1720  $\text{cm}^{-1}$

(4) 5-ベンジル-5-エテルイミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (ヌジ=ル) : 3200, 1750, 1700  $\text{cm}^{-1}$

実施例 1

(1) 5-(1-フェニルエテル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(0.34g)、炭酸カリウム(1.1g)、臭化ブチル(0.46g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に加え、70°Cで1時間攪拌する。溶媒を減圧留去後酢酸エテルと水の混液を加える。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾

IR (ヌジ=ル) : 3220, 1765, 1715  $\text{cm}^{-1}$

(6) 3-ブチル-5,5-ジベンジルイミダゾリジン-2,4-ジオン

mp : 153-154°C

IR (ヌジ=ル) : 3325, 1755, 1710  $\text{cm}^{-1}$

(7) 3-ブチル-5-ベンズヒドリル-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

mp : 141-142°C

IR (ヌジ=ル) : 3330, 1775, 1700  $\text{cm}^{-1}$

実施例 2

(1) 3-ブチル-5-(1-ナフチルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(0.10g)とカリウム第三級ブトキシド(45mg)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、臭化ブチルを加えた後60°Cで10分間攪拌する。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルプレート(酢酸エテル:ヘキサン=1:4)で精製し、1,3-ジブチル-5-(1-ナフチルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(90mg)を白色粉末として得る。

mp : 57°C

IR (スズパル) : 1760, 1700  $\text{cm}^{-1}$ 

実施例 2 (1)と同様にして下記化合物を得る。

(2) 1-エトキシカルボニルメチル-3-ブチル-5-(1-ナフチルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (スズパル) : 1760, 1705  $\text{cm}^{-1}$ 

(3) 1-アセトニル-3-ブチル-5-(1-ナフチルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

mp : 120-122°C

IR (ニト) : 1760, 1705  $\text{cm}^{-1}$ 

(4) 1-イソプロピル-3-ブチル-5-[(1-メチルインドール-3-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (ニト) : 1760, 1700  $\text{cm}^{-1}$ 

(5) 1-エトキシカルボニルメチル-3-ブチル-5-[(1-メチルインドール-3-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

mp : 77°C

IR (スズパル) : 1760, 1745, 1705  $\text{cm}^{-1}$ 

チル(0.15g)を順次加え室温で30分間攪拌後水で抽出し、分取用薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して1,5-ジメチル-3-ブチル-5-(1-ナフチルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(0.027g)を得る。

**実施例 4**

(5R)-3-ブチル-5-[(1R)-1-(1-メチルインドール-3-イル)エチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(0.1g)の水(3ml)、ジオキサン(3ml)およびホルマリン(0.5ml)中溶液を室温で8時間攪拌し、溶媒を除去後残渣をシリカゲルプレートで精製して(5R)-1-ヒドロキシメチル-3-ブチル-5-[(1R)-1-(1-メチルインドール-3-イル)エチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(0.06g)を得る。

mp : 80-82°C

IR (スズパル) : 3400, 1760, 1700  $\text{cm}^{-1}$ 

(6) 1-(1-ナフチルメチル)-3-ブチル-5-[(1-メチルインドール-3-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (ニト) : 1760, 1700  $\text{cm}^{-1}$ 

(7) 1-メチル-3-ブチル-5-[(1-メチルインドール-3-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (ニト) : 1760, 1700  $\text{cm}^{-1}$ 

(8) 1-(1-ナフチルメチル)-3-ブチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (ニト) : 1770, 1710  $\text{cm}^{-1}$ 

(9) 1-アセトニル-3-ブチル-5-[(1-メチルインドール-3-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (ニト) : 1770, 1740, 1710  $\text{cm}^{-1}$ **実施例 3**

3-ブチル-5-(1-ナフチルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(0.1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、油(0.02g)中60%水素化ナトリウム、およびヨウ化メ

**実施例 5**

(1)(2R,3R)-2-アミノ-3-(1-メチルインドール-3-イル)酪酸メチルエステルの塩酸塩(1.76g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液にトリエチルアミン(1.9ml)およびイソシアヌ酸ブチル(0.84ml)を加え室温で30分間攪拌し28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液を加える。混合物を50°Cで2時間攪拌し、減圧下に濃縮する。残渣を水(20ml)に溶解し、濃塩酸でpH2に調整した後酢酸エチル(30ml)で抽出する。抽出液を水(10ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、(5R)-3-ブチル-5-[(1R)-1-(1-メチルインドール-3-イル)エチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(60mg)を得る。

mp : 118°C

IR (スズパル) : 3250, 1760, 1700  $\text{cm}^{-1}$ 

実施例 5 (1)と同様にして下記化合物を得る。

(2) 3-ブチル-5-[ (1-メチルインドール-3-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (ヌズ-ル) : 3280, 1740  $\text{cm}^{-1}$

mp : 90-91°C

(3) 3-ブチル-5-(4-クロロフェニルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (ヌズ-ル) : 3250, 1760, 1710  $\text{cm}^{-1}$

mp : 105°C

#### 実施例 6

(1) クロロギ酸トリクロロメチルエステル (0.9 ml) を N-(D-フェニルアラニル)ブチルアミン (1.61 g) のトルエン (10 ml) 溶液に加え 1 時間還流し、減圧下に濃縮する。残渣をエーテルで粉末化して、(5R)-3-ブチル-5-ベンジルイミダゾリジン-2,4-ジオン (0.39 g) を得る。

mp : 137-138°C

IR (ヌズ-ル) : 3300, 1750, 1695  $\text{cm}^{-1}$

実施例 6 (1) と同様にして下記の化合物を得

IR (ヌズ-ル) : 3450, 1755, 1710, 1685  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 8

N-プロモスクシンイミド (0.12 g) を (5R)-3-ブチル-[ (1R)-1-(1-メチルインドール-3-イル)エチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (0.2 g) およびピリジン (0.067 ml) のベンゼン (5 ml) 中混合物に加え 2 時間攪拌する。沈殿物を濾去後濾液を減圧下に濃縮する。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製して、(5R)-3-ブチル-5-[ (1R)-1-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロインドール-3-イル)エチル]イミダゾリジン (11.3 mg) を得る。

mp : 165-169°C

る。

(2) 3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-5-フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン

IR (ヌズ-ル) : 3350, 1770, 1710  $\text{cm}^{-1}$

mp : 213-215°C

#### 実施例 7

1-エトキシカルボニルメチル-3-ブチル-5-[ (1-メチルインドール-3-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (50 mg) のジオキサン (1 ml) 溶液を 10% 水酸化カリウム水溶液 (1 ml) に加え、室温で 24 時間攪拌し、減圧下に半分の量まで濃縮する。濃縮液を濃塩酸で pH 1 に調整し、酢酸エチル (10 ml) で抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルで粉末化して、1-カルボキシメチル-3-ブチル-5-[ (1-メチルインドール-3-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン (15 mg) を得る。

mp : 79-80°C

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高

